

新一般用医薬品ジクロフェナクによる有害事象のリスク評価に関する研究

大山 勝宏

セルフメディケーションが推進される昨今、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）は処方せん医薬品としてはもちろん、OTC 医薬品として様々な剤型で幅広く使用されている。中でもジクロフェナク（DF）は、全剤型における有害事象の発現率は 30% を超え、特に重症度の高い心血管障害や脳血管障害などの有害事象の発現率は他の NSAIDs に比べ最も高いことが指摘されている。本剤は、チトクロム P450（以下 P450）2C9 を介した多くの医薬品との薬物相互作用が知られている。しかしながら、DF 局所皮膚適用製剤に関しては、他の NSAIDs 含有局所皮膚適用製剤に比して、薬剤の全身循環に起因する有害事象を示唆する記載が添付文書になく、安全性調査が必ずしも十分ではない可能性がある。このような背景からスイッチ OTC 化された医薬品の有害事象の発現リスクを評価し、その発症頻度を抑え、重篤化を回避することは、患者個々が意図した自己治療を支持し、ひいては最良な治療成果をもたらすことに繋がるものと期待される。

そこで本研究では、新一般用医薬品 DF 局所適用製剤が引き起こす有害事象を研究対象に取り上げた。医療機関からの処方薬およびその患者背景についてデータベースを活用した DF 使用実態に関する調査研究を行った。さらに DF 有害事象成因の詳細について、実験科学的に追求し、両手法を統合して DF のリスク因子を総合的に評価することを目的とした。

1. スイッチ OTC 医薬品ジクロフェナクの局所皮膚適用における副作用発現とリスク因子の評価

2013 年 9 月現在、日本調剤株式 表 1 DF 局所使用患者の全身性副作用発現に関する調整オッズ比

会社の全国 466 店舗に薬歴のある患者の中からボルタレン局所皮膚適用製剤（ゲル、テープまたはローション）の使用で副作用歴のある患者を抽出した。対象者のべ 145,478 人の

Risk factor	Odds ratio	95% CI	P value
Asthma	13.3	2.40 – 95.5	0.004
No. of co-administered drug	1.25	1.02 - 1.52	0.035

中から得られた副作用件数は 595 件であった。そのうち、全身性副作用は 20 件で約半数は添付文書で注意喚起されている喘息等呼吸器系のものであった。一方、その副作用のうち、内服薬では見られるものの局所皮膚適用製剤の添付文書には記載されていない副作用も認められた。これら全身性副作用を発現したケース症例に対して年齢および性別でマッチングするコントロール症例を抽出し、ロジスティック回帰分析を行いオッズ比を算出したところ、喘息および併用薬数が有意であった（表 1）。さらに、当該患者の DF 局所皮膚適用製剤との併用薬を精査したところ、本薬の主要代謝酵素である P450 2C9 以外の P450 基質となる薬剤が多く認められた。このことから、DF の局所皮膚適用製剤の全身性副作用のリスク因子は、既往歴として喘息と併用薬数の増加が挙げられ、併用薬として P450 2C9 以外の P450 分子種を介する薬物相互作用が問題となる可能性が推察された。

2. P450 を介するジクロフェナクとその主代謝物が関与する新たな相互作用の可能性の検討

DF がスイッチ OTC 化され、多様な場面において多剤併用される可能性を考慮し、ヒト P450 分子種の各酵素活性の阻害作用の検討を行った。DF および 4'-水酸化ジクロフェナク (4'-OHDF) は組換えヒト P450 2C9 が触媒する反応を阻害したが P450 2C19 および P450 3A4 が触媒する反応には影響を及ぼさなかった。

NADPH 共在下、DF および 4'-OHDF は典

型的な P450 1A2 の指標反応であるカフェイン 3-N-脱メチル化反応は同時インキュベーションによって阻害したが、リルゾール N-水酸化反応に対しては、プレインキュベーション後にその酵素活性を阻害した (図 1)。DF の阻害定数 (37 μM) と DF の通常量を経口投与後の最大血中濃度文献報告値 (95 パーセンタイル値、10.5 μM) を用い、臨床における薬物相互作用の程度を $1 + [\text{Inhibitor}]/K_i$ 式より予測した。対象としたカフェインの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、DF によって 29%上昇することが推定された。DF は外用薬として使用される場合、推奨量を容易に上回ることが懸念される。これらを総合すると、DF による臨床薬物相互作用は、その代謝を担う P450 2C9 阻害に加え、P450 1A2 酵素活性の阻害によっても引き起こされる可能性があることが示唆された。

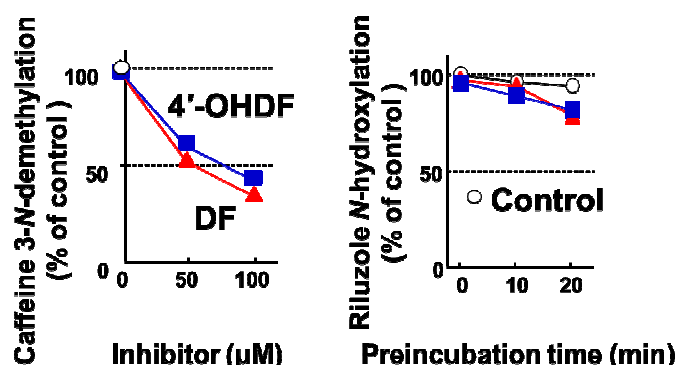


図 1 P450 1A2 活性に及ぼす DF と 4'-OHDF の影響

本研究により局所適用製剤 DF の全身性副作用発現リスクは、患者個々の既往歴として喘息があり、併用される薬剤数が多い場合に上昇することが明らかとなった。DF は従前から注目されている P450 2C9 の他に、P450 1A2 を介する薬物相互作用を引き起こす可能性も示唆された。2013 年 4 月、当該薬は OTC 販売分類が第 1 類から第 2 類に変更となり、医薬品販売時には薬剤師による文書での情報提供の義務が、登録販売者による努力義務に緩和されることとなった。このような背景下、本研究により、地域医療における薬剤師の責務として、OTC 医薬品 DF 局所皮膚適用製剤も適正使用を促し、既往歴および併用される薬剤の P450 を介した相互作用に及ぼす特性を評価し、その有害事象を未然に防ぐリスク管理を積極的に行うことが重要であることが示唆された。

本研究で提唱した大規模データベースの調査研究と薬物相互作用を解明する実験研究を組み合わせた医薬品の有害事象評価手法は、薬事法改正下のスイッチ OTC 医薬品の潜在的な有害事象の新たなリスク管理手法のひとつとなることが期待される。

本研究の誌上発表

Ohya, K., Murayama, N., Shimizu, M., and Yamazaki, H. Drug interactions of diclofenac and its oxidative metabolite with human liver microsomal cytochrome P450 1A2-dependent drug oxidation, *Xenobiotica* **44**: 10-16, 2014.

Ohya, K., Shimizu, M., and Yamazaki, H. A survey of adverse effects and risk factors for topical application of diclofenac, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, in press.